

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 16 AUG 1999

WIPO

PCT

DE 99 / 1417

Bescheinigung

ETRU

Die Solvay Pharmaceuticals GmbH in Hannover/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren und Zwischenprodukte zur stereochemisch kontrollierten Herstellung isomerenreiner hochsubstituierter azocyclischer Verbindungen sowie neue azacyclische Verbindungen"

am 13. Mai 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und C 07 B der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 1. März 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

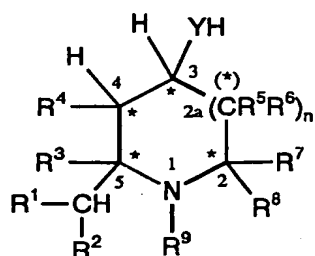
Hiebing

Aktenzeichen: 198 21 418.9

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von azacyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I,



I

worin

n 0 oder 1 bedeutet,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl, bedeutet und

R² Wasserstoff bedeutet, oder

R¹ und R² gemeinsam eine doppelt gebundene Methylengruppe bedeuten, welche gegebenenfalls substituiert sein kann,

R³ Wasserstoff bedeutet und

R⁴ Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, oder

R³ und R⁴ auch gemeinsam eine C₂-Alkylenkette oder eine gegebenenfalls überbrückte C₃-C₆-Alkylenkette bedeuten,

R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl/-oxy bedeutet und

R⁶ Wasserstoff bedeutet und

R⁷ Wasserstoff bedeutet und

R⁸ Wasserstoff, Cyano, gegebenenfalls verestertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Carbonylamino oder ein

gegebenenfalls ungesättigtes Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sein können, bedeutet, oder auch für gegebenenfalls Doppelbindungen enthaltendes geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl stehen kann, welches gegebenenfalls substituiert sein kann, oder

R^5 und R^8 auch gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein gegebenenfalls Doppelbindungen enthaltendes Ringsystem mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bilden, welches gegebenenfalls Heteroatome enthalten kann und welches gegebenenfalls substituiert sein kann, oder

R^6 und R^7 auch gemeinsam eine Bindung bilden können und

R^5 und R^8 gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches C_6 -Ringsystem bilden können, welches Bestandteil eines insgesamt 8 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthaltenden Ringsystems mit insgesamt 3 bis 5 Doppelbindungen anelliert sein kann,

R^9 Wasserstoff, niederes Alkyl, gegebenenfalls im Phenylring substituiertes Phenylniederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder

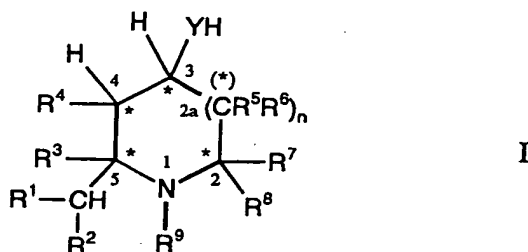
R^7 und R^9 auch gemeinsam eine C_3 - C_4 -Alkylenkette bilden können und

Y Sauerstoff oder NH bedeutet,

und deren Säureadditionssalzen beschrieben sowie Zwischenprodukte dieses Verfahrens und neue Azacyclen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

n 0 oder 1 bedeutet,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl bedeutet und

R² Wasserstoff bedeutet, oder

R¹ und R² gemeinsam eine doppelt gebundene Methylengruppe bedeuten, welche durch C₁-C₅-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₅-alkyl substituiert sein kann,

R³ Wasserstoff bedeutet und

R⁴ Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, oder

R³ und R⁴ auch gemeinsam eine C₂-Alkylenkette oder eine gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltende C₃-C₆-Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein-

- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C₁-C₂-Alkylen überbrückt sein kann,
- R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, im Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkoxy bedeutet und
- R⁶ Wasserstoff bedeutet und
- R⁷ Wasserstoff bedeutet und
- R⁸ Wasserstoff, Cyano, gegebenenfalls verestertes Carboxy, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, bedeutet, oder
- auch für gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltendes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl stehen kann, welches ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy, gegebenenfalls verestertes Carboxy, Cyano, Mercapto, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, nie-

deres Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder

R⁵ und R⁸ auch gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltendes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bilden können, dessen nicht die Substituenten R⁵ oder R⁸ tragende Kohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können, und welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder

R⁶ und R⁷ auch gemeinsam eine Bindung bilden können und

R⁵ und R⁸ gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches C₆-Ringsystem bilden können, welches mit 2 bis 4 weiteren Kohlenstoffatomen zu einem insgesamt 8 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthaltenden bicyclischen Ringsystem mit insgesamt 3 bis 5 Doppelbindungen anelliert sein kann, wobei die nicht die Substituenten R⁵ oder R⁸ tragenden Kohlenstoffatome dieses C₆- bis C₁₀-Ringsystems ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können und wobei dieses C₆- bis C₁₀-Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann,

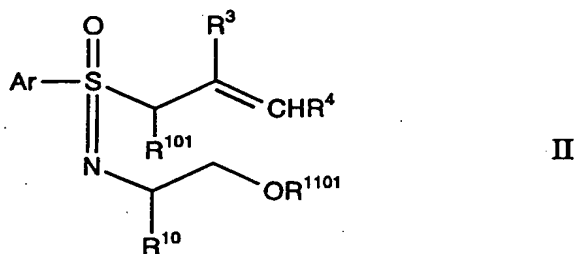
R⁹ Wasserstoff, niederes Alkyl, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder

R⁷ und R⁹ auch gemeinsam eine C₃-C₄-Alkylenkette bilden können und

Y Sauerstoff oder NH bedeutet,

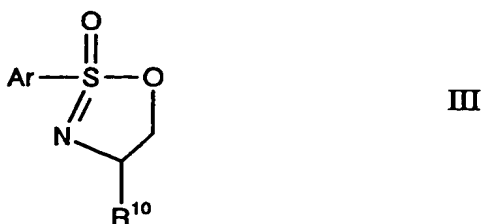
und deren Säureadditionssalzen, wobei gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen in Verbindungen der Formel I durch geeignete Schutzgruppen blockiert sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin R³ und R⁴ obige Bedeutungen besitzen, R¹⁰¹ die vorstehend für R¹ angegebene Bedeutung mit Ausnahme einer gegebenenfalls substituierten Methylengruppe besitzt, Ar für gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenyl steht, R¹⁰ niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl oder durch Hydroxy, welches durch eine geeignete Schutzgruppe geschützt ist, substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet und R¹¹⁰¹ für eine Silyl-Schutzgruppe steht,

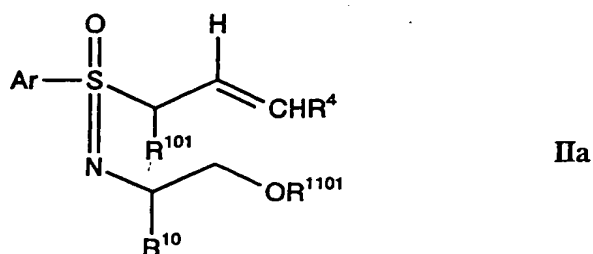
aa) ein Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



worin Ar und R¹⁰ obige Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,

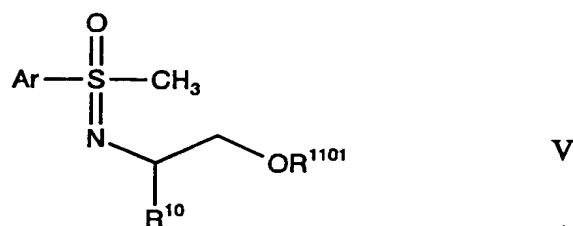


worin R¹⁰¹ und R⁴ obige Bedeutungen besitzen und M¹ für eine einwertige, ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und ein Halogenatom enthaltende Gruppe steht, umgesetzt und eine bei dieser Umsetzung allenfalls freiwerdende Hydroxylgruppe mit einer Silyl-Schutzgruppe R¹¹⁰¹ blockiert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa,



worin R¹⁰¹, R⁴, R¹⁰, R¹¹⁰¹ und Ar obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

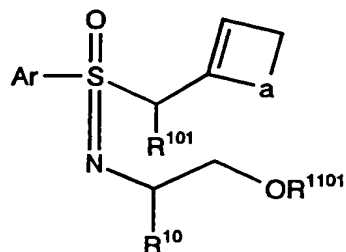
ab1) ein Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin R^{10} , R^{1101} und Ar obige Bedeutungen besitzen, mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base deprotoniert, die deprotonierte Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



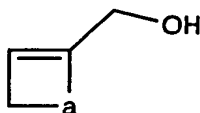
worin a Methylen bedeutet oder eine C_2-C_5 -Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C_1-C_2 -Alkylen überbrückt sein kann, umgesetzt, und das erhaltene Zwischenprodukt nacheinander mit einem Reagenz, welches die Abspaltung des aus der Carbonylgruppe der Verbindung der Formel VI stammenden Sauerstoffatoms ermöglicht und mit einer vorstehend angegebenen, zur Deprotonierung einer Verbindung der Formel V geeigneten Base behandelt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb,



IIb

worin R^{101} , R^{10} , R^{1101} , Ar und a obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

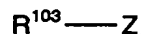
ab2) eine Verbindung der allgemeinen Formel XII,



XII

worin a obige Bedeutung besitzt, mit einem zu deren lithiierender Deselenierung geeigneten Reagenz behandelt und das entstandene deselenierte lithiierte Zwischenprodukt mit einem Stereoisomer einer Verbindung der Formel III umsetzt, um eine Verbindung der Formel IIb zu erhalten,

und erhaltene Verbindungen der Formel II, worin R^{101} Wasserstoff bedeutet, gewünschtenfalls durch Deprotonierung mit einer hierfür geeigneten Base und anschließender Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,



XI

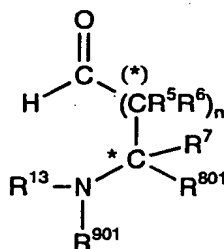
worin R^{103} die für R^{101} angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff besitzt und Z für eine abspaltbare Fluchtgruppe steht, alkylert,

- b) eine Verbindung der Formel II nacheinander mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base, einem metallorganischen Reagenz der allgemeinen Formel VII,



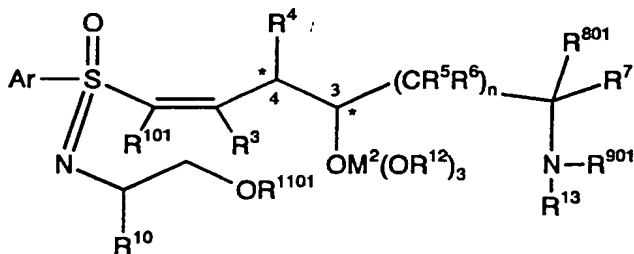
VII

worin X für Halogen steht, M^2 ein vierwertiges Übergangsmetall bedeutet und R^{12} für niederes Alkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl steht, und einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



VIII

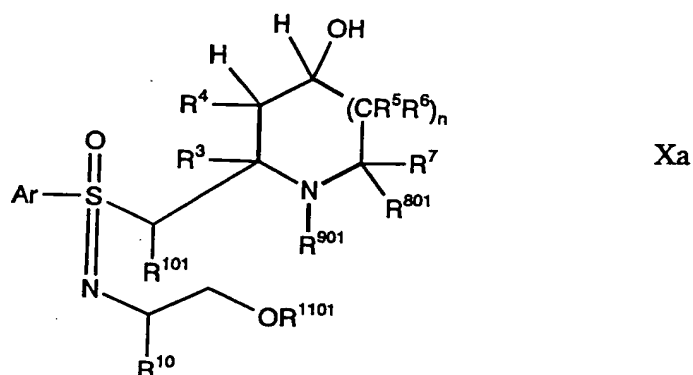
worin R^5 , R^6 , R^7 und n die obigen Bedeutungen besitzen, R^{801} die Bedeutung von R^8 besitzt, wobei allfällige reaktive Gruppen nötigenfalls durch basenstabile Schutzgruppen blockiert sind, R^{901} für Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{801} für eine C_3 - C_4 -Alkylenkette steht und R^{13} eine basenlabile Schutzgruppe bedeutet, umgesetzt zu einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



IX

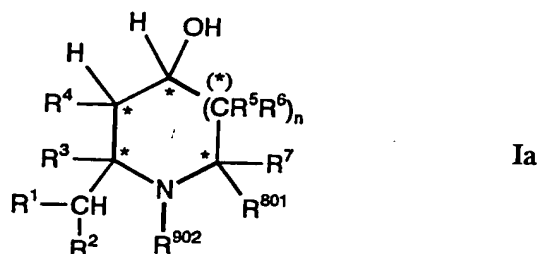
worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , R^{12} , R^{13} , n , Ar und M^2 obige Bedeutungen besitzen,

- c) die erhaltene Verbindung der Formel IX durch Behandlung mit einer zur Entfernung der Gruppe R^{13} geeigneten Base überführt in eine Verbindung der allgemeinen Formel Xa,



worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , n und Ar obige Bedeutungen besitzen, sofern R^{901} für Wasserstoff steht, das Stickstoffatom im cyclischen Grundgerüst der entstandenen Verbindung der Formel Xa mit einer basenstabilen Schutzgruppe blockiert, und

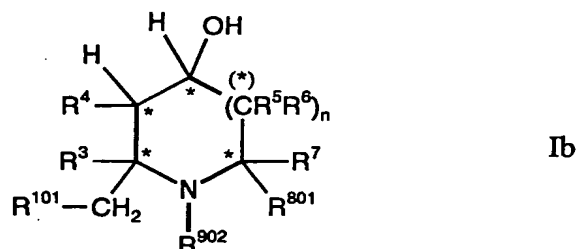
- d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} und n obige Bedeutungen besitzen und R^{902} für eine basenstabile Schutz-

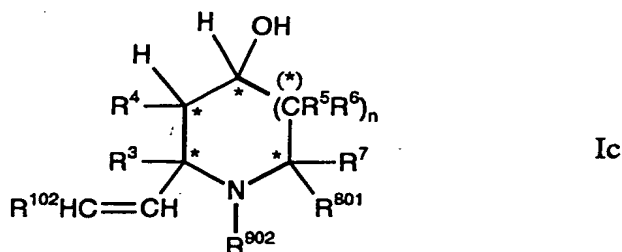
gruppe oder gemeinsam mit R^{801} für eine C_3 - C_4 -Alkylenkette steht,

- da) eine erhaltene Verbindung der Formel Xa mit einem zur reduktiven Spaltung der Schwefel-Alkyl-Bindung geeigneten Reagenz umgesetzt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib,



worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} und n obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

- db) in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin R^{101} nicht für Wasserstoff steht, die Schwefel-Alkyl-Bindung nach elektrophiler Aktivierung der Sulfonimidoyleinheit unter den Bedingungen einer baseninduzierten Eliminierung spaltet, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic,



worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} und n obige Bedeutungen besitzen und R^{102} für C_1 - C_5 -Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch nie-

deres Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl, dessen niedere Alkylenkette 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, substituiert sein kann, bedeutet, zu erhalten,

und eine erhaltene Verbindung der Formel Ia gewünschtenfalls einmal oder mehrmals durch Umsetzung, jeweils unter Inversion der Konfiguration am Ringkohlenstoffatom in 3-Position der Verbindungen der Formel Ia, mit einem zur Wiedererzeugung einer OH-Gruppe oder zu Erzeugung einer NH_2 -Gruppe in der 3-Position geeigneten nucleophilen Reagenz umgesetzt und/oder gewünschtenfalls allfällige Schutzgruppen in Verbindungen der Formel Ia wieder abspaltet und gewünschtenfalls die gegebenenfalls freigesetzte NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts mit einem zur N-Alkylierung oder einem zur Amidbildung befähigten Reagenz umgesetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert und/ oder Verbindungen der Formel Ia oder aus diesen Verbindungen durch vorstehend angegebene, unter Inversion verlaufende nucleophile Substitutionsreaktionen erhaltene Verbindungen zu Säureadditionssalzen umgesetzt, um Verbindungen der Formel I zu erhalten.

2. Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von isomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren Säureadditionssalzen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren gemäß Anspruch 1 beginnend mit dem Verfahrensschritt b) durchgeführt wird.

3. Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von isomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Y für Sauerstoff steht und worin die $\text{R}^1\text{R}^2\text{CH}$ -Gruppe in 5-Position des cyclischen Grundgerüsts und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent R^4

in 4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen oder deren Säureadditionssalzen, gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß im Anschluß an den Verfahrensschritt c) des Verfahrens keine unter Inversion verlaufende nucleophile Substitutionsreaktion durchgeführt wird

4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin als Verbindung der Formel III das (R_S) -4(S)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2 λ^6 ,3]oxathiazol-2-oxid oder das (S_S) -4(R)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2 λ^6 ,3]-oxathiazol-2-oxid verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin als Verbindung der Formel V das $[S_S, N(1S)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy]methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximin oder das $[R_S, N(1R)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy]methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximin verwendet wird.

6. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin als organometallisches Reagenz der Formel VII Chlortris(isopropoxy)titan verwendet wird.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin R^{13} in Verbindungen der Formel VIII für den Fluoren-9-yl-methyloxycarbonyl-Rest steht.

8. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin im Verfahrensschritt c) als Base zur Entfernung der basenlabilen Schutzgruppe R^{13} Piperidin verwendet wird.

9. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin als Reagenz im Verfahrensschritt da) für die reduktive

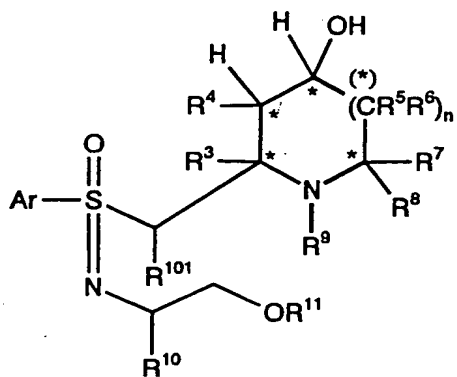
Spaltung der Schwefel-Alkyl-Bindung Samarium-(II)-iodid verwendet wird.

10. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin als Base für die baseninduzierte Eliminierung im Verfahrensschritt db) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen verwendet wird.

11. Isomerenreine Verbindungen der allgemeinen Formel I aus Anspruch 1, worin R^8 die vorstehend in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Methyl, Benzyl und verestertem Carboxy besitzt.

12. Isomerenreine Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, worin Y für Sauerstoff steht und worin die R^1R^2CH -Gruppe in 5-Position des cyclischen Grundgerüsts und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent R^4 in 4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen, und deren Säureadditionssalze.

13. Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von isomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel X,



worin

n 0 oder 1 bedeutet,

R¹⁰¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl bedeutet,

R³ Wasserstoff bedeutet und

R⁴ Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, oder

R³ und R⁴ auch gemeinsam eine C₂-Alkylenkette oder eine gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltende C₃-C₆-Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C₁-C₂-Alkylen überbrückt sein kann,

R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, im Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkoxy bedeutet und

R⁶ Wasserstoff bedeutet und

R⁷ Wasserstoff bedeutet und

R⁸ Wasserstoff, Cyano, gegebenenfalls verestertes Carboxy, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems

gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, bedeutet, oder auch für gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltendes geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl stehen kann, welches ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy, gegebenenfalls verestertes Carboxy, Cyano, Mercapto, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder

R^5 und R^8 auch gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltendes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bilden können, dessen nicht die Substituenten R^5 oder R^8 tragende Kohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können, und welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder

R^6 und R^7 auch gemeinsam eine Bindung bilden können und

R^5 und R^8 gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches C_6 -Ringsystem bilden

können, welches mit 2 bis 4 weiteren Kohlenstoffatomen zu einem insgesamt 8 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthaltenden bicyclischen Ringsystem mit insgesamt 3 bis 5 Doppelbindungen anelliert sein kann, wobei die nicht die Substituenten R^5 und R^8 tragenden Kohlenstoffatome dieses C_6 - bis C_{10} -Ringsystems ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können und wobei dieses C_6 - bis C_{10} -Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann,

R^9 Wasserstoff, niederes Alkyl, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder

R^7 und R^9 auch gemeinsam eine C_3 - C_4 -Alkylenkette bilden können,

R^{10} niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring durch niederes Alkyl substituiertes Phenyl oder Phenylniederalkyl bedeutet und

R^{11} Wasserstoff oder eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

und deren Säureadditionssalze, wobei gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen durch Schutzgruppen blockiert sein können und worin der schwefelhaltige Substituent in 5-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent R^4 in 4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verfahrensschritte a) bis c) des Verfahrens nach Anspruch 1 aus-

führt und gewünschtenfalls in den erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel Xa, worin R⁹⁰¹ für Wasserstoff steht, die freie NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts mit einem zur N-Alkylierung oder einem zur Amidbildung befähigten Reagenz umsetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert und/oder gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen gemeinsam oder selektiv einzeln abspaltet oder Verbindungen der Formel Xa oder aus diesen Verbindungen durch vorstehend angegebene Abspaltung von Schutzgruppen erhaltene Verbindungen zu Säureadditionssalzen umsetzt.

14. Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von isomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel X oder deren Säureadditionssalzen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man das Verfahren nach Anspruch 13 beginnend mit dem Verfahrensschritt b) des Verfahrens nach Anspruch 1 durchführt.

15. Isomerenreine Verbindungen der allgemeinen Formel X aus Anspruch 13, mit Ausnahme des (2S,3R,4R,5R, S_S)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-{N-[(S)-1-hydroxy-3-methylbut-2-yl]-4-methylphenylsulfonimidoylmethyl}-4-methyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-pyrrolidins.

16. Verwendung von Samarium-(II)-iodid zur reduktiven Desulfurierung von Alkyl-Sulfonimidoyl-Verbindungen.

17. Verwendung von (R_S)-4(S)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-oxid und von (S_S)-4(R)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]-oxathiazol-2-oxid für die stereochemisch kontrollierte Durchführung von Ringschlußreaktionen zur Herstellung azacyclischer Verbindungen.

18. Verwendung von [S_S,N(1S)]-N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl]oxy]methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methyl-

phenyl)sulfoximin und von $[R_S, N(1R)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximin für die stereochemisch kontrollierte Durchführung von Ringschlußreaktionen zur Herstellung azacyclischer Verbindungen.

Solvay Pharmaceuticals GmbH
30173 Hannover

Verfahren und Zwischenprodukte zur stereochemisch kontrollierten
Herstellung isomerenreiner hochsubstituierter azacyclischer Ver-
bindungen sowie neue azacyclische Verbindungen

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung neuer und bekannter hochsubstituierter isomerenreiner azacyclischer Verbindungen sowie Zwischenprodukte dieses Verfahrens. Weiterhin betrifft die Erfindung neue hochsubstituierte isomerenreine azacyclische Verbindungen, welche für zahlreiche Anwendungsgebiete nützliche Eigenschaften aufweisen.

Hochsubstituierte Stereoisomere von azacyclischen Verbindungen, insbesondere hochsubstituierte Derivate von Pyrrolidinen oder Piperidinen, stellen für zahlreiche Anwendungen nützliche Ausgangsstoffe dar und finden beispielsweise Verwendung als Bestandteile von chiralen Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese (siehe z.B. Kobayashi et al., Chemistry Letters (= Chem. Lett.) (1991) 1341-1344), als Bestandteile biologisch aktiver Alkaloide (siehe z.B. Williams et al., Journal of Organic Chemistry (= JOC) 57 (1992) 6527-6532 und darin zitierte Referenzen; Jäger et al., Angewandte Chemie 102 (1990) 1180-1182) sowie als Bestandteile pharmakologisch interessanter Verbindungen (siehe z.B. Laschat et al., Synthesis 4 (1997) 475-479). Weiterhin weisen beispielsweise nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare Decahydrochinoline und Pyrrolidine interessante physiologische Wirkungen auf (siehe z.B. Kuzmitskii et al., Vestsi Akad. Navuk BSSR, Ser. Khim. Navuk 3 (1979) 82-85/Chemical Ab-

stracts Nr. 91:117158c; Lash et al., Journal of Heterocyclic Chemistry 28 (1991) 1671-1676). Auch die Verwendung der vorstehend angegebenen Pyrrolidine zur Herstellung von Porphyrin-Ringsystemen wird dort diskutiert. Aus den angegebenen Literaturstellen sind z.T. auch Verfahren zur Herstellung derartiger azacyclischer Verbindungen bekannt. Bestimmte Enantiomere dieser Verbindungen können nach den dort angegebenen Methoden üblicherweise mittels konventioneller Racemattrennung erhalten werden. Es sind aber auch nicht-erfindungsgemäße Herstellungsverfahren angegeben, nach denen ausgewählte Einzelverbindungen substituierter Azacyclen isomerenrein hergestellt werden können. Ein allgemeines Verfahren zur stereokontrollierten Synthese isomerenreiner hochsubstituierter Azacyclen ist aus den vorstehend angegebenen Literaturstellen dagegen nicht bekannt.

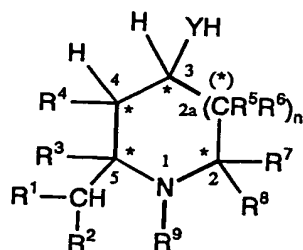
Weiterhin ist bereits die stereokontrollierte Synthese einiger isomerenreiner substituierter Tetrahydrofuran-Derivate aus 2-Alkenyl-Sulfoximinen und Aldehyden bekannt (siehe Reggeline et al., JACS 118 (1996) 4765-4777; Reggeline et al., Liebigs Annalen der Chemie/RECUEIL (1997) 1881-1886). Azacyclische Verbindungen sind nach den dort beschriebenen Verfahren jedoch nicht herstellbar. Aus der Veröffentlichung im Internet unter der Adresse "www.iucr.ac.uk" von M. Bolte, Acta Crystallographica Section C, electronically published paper QA0017 [(IUCr) Acta C Paper QA 0017] ist bereits die Verbindung (2S,3S,4S,5S)-(N-tert.-Butyloxycarbonyl)-2-benzyl-4,5-dimethyl-3-hydroxy-pyrrolidin bekannt. Die Herstellung dieser Verbindung wird in der angegebenen Veröffentlichung nicht beschrieben.

Es bestand daher ein Bedürfnis, isomerenreine hochsubstituierte azacyclische Verbindungen, welche für zahlreiche Anwendungen nützliche Eigenschaften aufweisen, zur Verfügung zu stellen. Ebenso bestand ein Bedürfnis, ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung der vorgenannten Verbindungen bereitzustellen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung neuer und bekannter isomerenreiner hochsubstituierter azacyclischer Verbindungen zur Verfügung zu stellen, womit auch die Art und Anzahl der Substituenten in diesen Verbindungen breit variiert werden kann. Weiterhin war es Aufgabe der Erfindung, neue isomerenreine hochsubstituierte azacyclische Verbindungen für zahlreiche Anwendungsbereiche zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nun gefunden, daß isomerenreine hochsubstituierte azacyclische Verbindungen, worin Art und Anzahl der Substituenten breit variierbar sind, in guter Ausbeute erhalten werden können, wenn man nach einem erfindungsgemäßen Verfahren metallierte 2-Alkenylsulfoximin-Verbindungen mit Aminoaldehyden umsetzt.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



I

worin

n 0 oder 1 bedeutet,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl bedeutet und

R² Wasserstoff bedeutet, oder

- R¹ und R² gemeinsam eine doppelt gebundene Methylen-Gruppe bedeuten, welche durch C₁-C₅-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₅-alkyl substituiert sein kann,
- R³ Wasserstoff bedeutet und
- R⁴ Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, oder
- ³ und R⁴ auch gemeinsam eine C₂-Alkylenkette oder eine gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltende C₃-C₆-Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C₁-C₂-Alkylen überbrückt sein kann,
- R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, im Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkoxy bedeutet und
- R⁶ Wasserstoff bedeutet und
- R⁷ Wasserstoff bedeutet und
- R⁸ Wasserstoff, Cyano, gegebenenfalls verestertes Carboxy, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, bedeutet, oder

auch für gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltendes geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl stehen kann, welches ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy, gegebenenfalls verestertes Carboxy, Cyano, Mercapto, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder

R^5 und R^8 auch gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltendes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bilden können, dessen nicht die Substituenten R^5 oder R^8 tragende Kohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können, und welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder

R^6 und R^7 auch gemeinsam eine Bindung bilden können und

R^5 und R^8 gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches C_6 -Ringsystem bilden können, welches mit 2 bis 4 weiteren Kohlenstoffatomen zu einem insgesamt 8 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthaltenden bicyclischen Ringsystem mit insgesamt 3 bis 5 Doppelbindungen anelliert sein kann, wobei die nicht die Substituenten R^5

und R^8 tragenden Kohlenstoffatome dieses C_6 - bis C_{10} -Ringsystems ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können und wobei dieses C_6 - bis C_{10} -Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann,

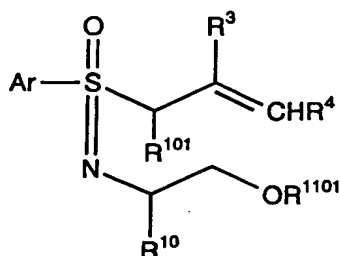
R^9 Wasserstoff, niederes Alkyl, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder

R^7 und R^9 auch gemeinsam eine C_3 - C_4 -Alkylenkette bilden können und

Y Sauerstoff oder NH bedeutet,

und deren Säureadditionssalzen, wobei gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen in Verbindungen der Formel I durch geeignete Schutzgruppen blockiert sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel II,

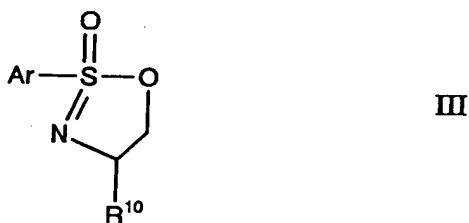


II

worin R^3 und R^4 obige Bedeutungen besitzen, R^{101} die vorstehend für R^1 angegebene Bedeutung mit Ausnahme einer gegebenenfalls substituierten Methylengruppe besitzt, Ar für gege-

benenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenyl steht, R^{10} niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl oder durch Hydroxy, welches durch eine geeignete Schutzgruppe geschützt ist, substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet und R^{101} für eine Silyl-Schutzgruppe steht,

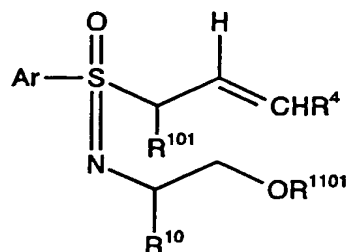
aa) ein Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



worin Ar und R^{10} obige Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



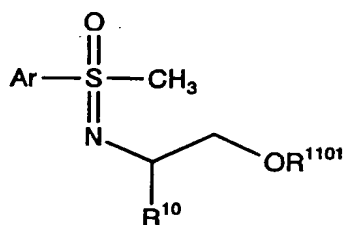
worin R^{101} und R^4 obige Bedeutungen besitzen und M^1 für eine einwertige, ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und ein Halogenatom enthaltende Gruppe steht, umgesetzt und eine bei dieser Umsetzung allenfalls freiwerdende Hydroxylgruppe mit einer Silyl-Schutzgruppe R^{101} blockiert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa,



IIa

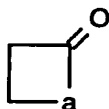
worin R^{101} , R^4 , R^{10} , R^{1101} und Ar obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

ab1) ein Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



V

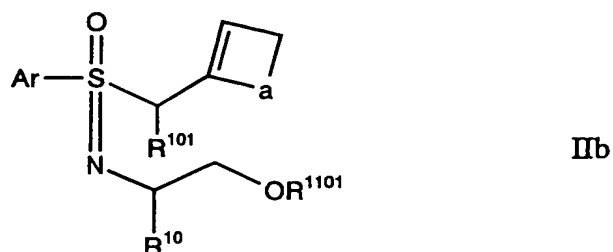
worin R^{10} , R^{1101} und Ar obige Bedeutungen besitzen, mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base deprotoniert, die deprotonierte Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



VI

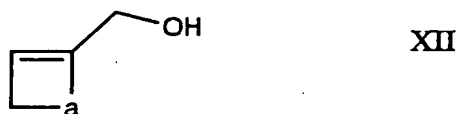
worin a Methylen bedeutet oder eine C_2 - C_5 -Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C_1 - C_2 -Alkylen überbrückt sein kann, umgesetzt, und das erhaltene Zwischenprodukt nacheinander mit einem Reagenz, welches die Abspaltung des aus der Carbonylgruppe der Verbindung der Formel

VI stammenden Sauerstoffatoms ermöglicht und mit einer vorstehend angegebenen, zur Deprotonierung einer Verbindung der Formel V geeigneten Base behandelt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb,



worin R^{101} , R^{10} , R^{1101} , Ar und a obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

ab2) eine Verbindung der allgemeinen Formel XII,



worin a obige Bedeutung besitzt, mit einem zu deren lithiierender Deselenierung geeigneten Reagenz behandelt und das entstandene deselenierte lithiierte Zwischenprodukt mit einem Stereoisomer einer Verbindung der Formel III umgesetzt, um eine Verbindung der Formel IIb zu erhalten,

und erhaltene Verbindungen der Formel II, worin R^{101} Wasserstoff bedeutet, gewünschtenfalls durch Deprotonierung mit einer hierfür geeigneten Base und anschließender Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,



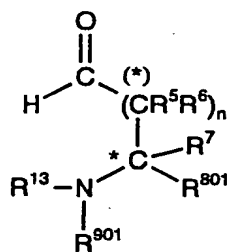
worin R^{103} die für R^{101} angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff besitzt und Z für eine abspaltbare Fluchtgruppe steht, alkyliert,

- b) eine Verbindung der Formel II nacheinander mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base, einem metallorganischen Reagenz der allgemeinen Formel VII,



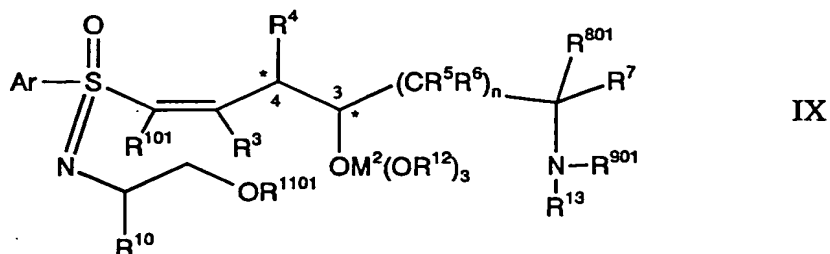
VII

worin X für Halogen steht, M^2 ein vierwertiges Übergangsmetall bedeutet und R^{12} für niederes Alkyl, Phenyl oder Phenyl-niederalkyl steht, und einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



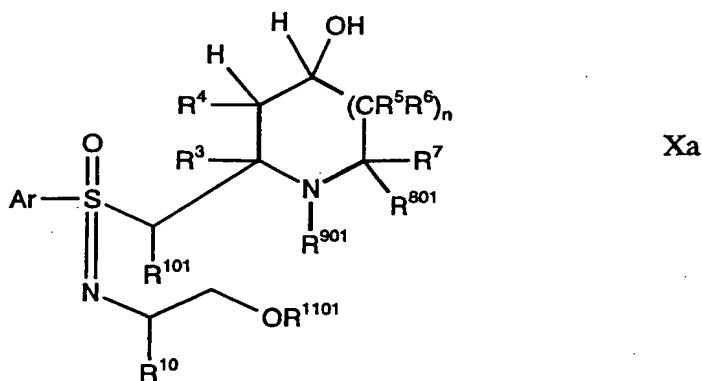
VIII

worin R^5 , R^6 , R^7 und n die obigen Bedeutungen besitzen, R^{801} die Bedeutung von R^8 besitzt, wobei allfällige reaktive Gruppen nötigenfalls durch basenstabile Schutzgruppen blockiert sind, R^{901} für Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{801} für eine C_3 - C_4 -Alkylenkette steht und R^{13} eine basenlabile Schutzgruppe bedeutet, umgesetzt zu einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



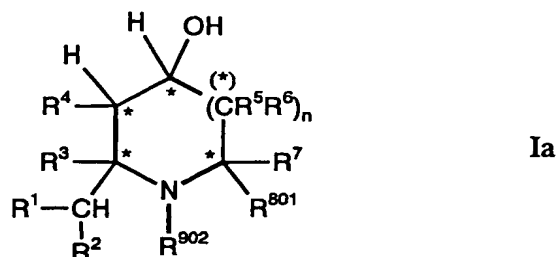
worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , R^{12} , R^{13} , n , Ar und M^2 obige Bedeutungen besitzen,

- c) die erhaltene Verbindung der Formel IX durch Behandlung mit einer zur Entfernung der Gruppe R^{13} geeigneten Base überführt in eine Verbindung der allgemeinen Formel Xa,



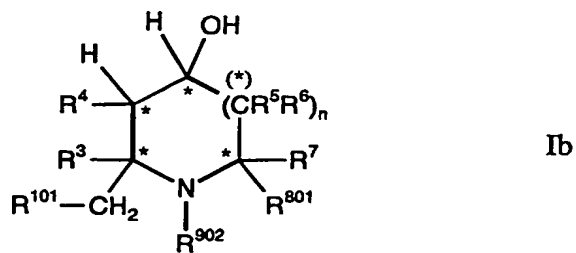
worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , n und Ar obige Bedeutungen besitzen, sofern R^{901} für Wasserstoff steht, das Stickstoffatom im cyclischen Grundgerüst der entstandenen Verbindung der Formel Xa mit einer basenstabilen Schutzgruppe blockiert, und

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



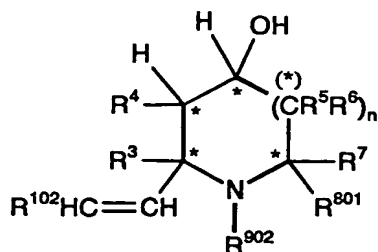
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} und n obige Bedeutungen besitzen und R^{902} für eine basenstabile Schutzgruppe oder gemeinsam mit R^{801} für eine C_3 - C_4 -Alkylenkette steht,

da) eine erhaltene Verbindung der Formel Xa mit einem zur reduktiven Spaltung der Schwefel-Alkyl-Bindung geeigneten Reagenz umsetzt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib,



worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} und n obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

db) in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin R^{101} nicht für Wasserstoff steht, die Schwefel-Alkyl-Bindung nach elektrophiler Aktivierung der Sulfonimidoyl-Einheit unter den Bedingungen einer baseninduzierten Eliminierung spaltet, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic,



Ic

worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} und n obige Bedeutungen besitzen und R^{102} für C_1 - C_5 -Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl, dessen niedere Alkylenkette 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, substituiert sein kann, bedeutet, zu erhalten,

und eine erhaltene Verbindung der Formel Ia gewünschtenfalls einmal oder mehrmals durch Umsetzung, jeweils unter Inversion der Konfiguration am Ringkohlenstoffatom in 3-Position der Verbindungen der Formel Ia, mit einem zur Wiedererzeugung einer OH-Gruppe oder zu Erzeugung einer NH_2 -Gruppe in der 3-Position geeigneten nucleophilen Reagenz umgesetzt und/oder gewünschtenfalls allfällige Schutzgruppen in Verbindungen der Formel Ia wieder abspaltet und gewünschtenfalls die gegebenenfalls freigesetzte NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts mit einem zur N-Alkylierung oder einem zur Amidbildung befähigten Reagenz umgesetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert und/oder Verbindungen der Formel Ia oder aus diesen Verbindungen durch vorstehend angegebene, unter Inversion verlaufende nucleophile Substitutionsreaktionen erhaltene Verbindungen zu Säureadditionssalzen umgesetzt, um Verbindungen der Formel I zu erhalten. Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung neue azacyclische Verbindungen.

Sofern in Verbindungen der Formel I oder in anderen im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen Substituenten niederes Alkyl bedeuten oder enthalten, kann dieses verzweigt oder unverzweigt sein und üblicherweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome besitzen.

Sofern in den Definitionen der Substituenten von Verbindungen der Formel I oder der Formel X Substituentenbestandteile, beispielsweise an Phenylringe gebundene Reste, ein- oder mehrfach enthalten sein können, können diese üblicherweise ein- bis vielfach enthalten sein. Sofern in Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, können üblicherweise ein bis drei Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sein. Vorzugsweise kann ein Kohlenstoffatom durch ein Heteroatom ersetzt sein. Sofern Substituenten eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten können, können cyclische Substituenten, je nach Ringgröße, üblicherweise 1-4 Doppelbindungen enthalten und können bevorzugt aromatische Systeme bilden. Aliphatische Substituenten können beispielsweise 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten.

Bevorzugt können solche Verbindungen der Formel I isomerenrein hergestellt werden, worin R^4 nicht Wasserstoff bedeutet. Sofern R^4 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, verläuft die Ringschlußreaktion zu Verbindungen der Formel Xa in Verfahrensschritt c) mit einer besonders hohen Selektivität und die aus den Verbindungen der Formel Xa erhaltenen Verbindungen der Formel Ia und der Formel I können mit einem besonders geringen Anteil an Nebenprodukten erhalten werden. Sofern R^3 und R^4 gemeinsam für eine gegebenenfalls überbrückte C_3 - C_6 -Alkylenkette stehen, kann die Alkylenkette vorzugsweise 3 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Sofern die Alkylenkette überbrückt ist, kann die überbrückende Kette vorzugsweise 1 Kohlenstoffatom besitzen, welches vorzugsweise durch Diniederalkyl substituiert sein kann.

Insbesondere können R^3 und R^4 gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, woran sie gebunden sind, das 7,7-Dimethylbicyclo[3.1.1]-heptan-System bilden.

Sofern der Substituent R^8 gegebenenfalls verestertes Carboxy bedeutet oder enthält, kann die Carboxylgruppe mit üblichen, nicht sterisch gehinderten Alkoholen verestert sein, beispielsweise mit gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltenden cycloaliphatischen oder geradkettigen oder verzweigten aliphatischen C_1 - C_6 -Alkoholen, welche gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, oder auch mit gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituierten Phenylniederalkylalkoholen. Sofern R^8 gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino bedeutet oder enthält, kann die darin enthaltene Aminogruppe beispielsweise einfach substituiert sein durch C_3 - C_8 -Cyloalkylniederalkyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes aliphatisches C_1 - C_6 -Alkanyloxy, welche gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkanyloxy oder die Aminogruppe kann beispielsweise auch ein- oder zweifach substituiert sein durch C_3 - C_8 -Cyloalkylniederalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes aliphatisches C_1 - C_6 -Alkyl, welche gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder die Aminogruppe kann beispielsweise mit einer geeigneten Aminoschutzgruppe geschützt sein. Sofern R^8 ein gegebenenfalls substituiertes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bedeutet oder enthält, kann

dieses beispielsweise für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, p-Bromphenyl oder 3-Indolyl stehen.

Geeignete Schutzgruppen welche in den im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen Verbindungen verwendet werden können, sind beispielsweise bekannt aus McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press oder aus Green, Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience Publication.

Die Umsetzung eines Stereoisomers von cyclischen Sulfonimidaten der Formel III mit einem metallierten Alken der Formel IV in Verfahrensschritt aa) zu einem isomerenreinen 2-Alkenylsulfoximid der Formel II kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten polaren oder schwach polaren aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise in cyclischen oder offenkettigen Niederalkylethern wie Diethylether (= Ether) oder Tetrahydrofuran (= THF), in niedermolekularen Polyethylenglykolethern wie Diethylendimethylether (= Diglyme) oder in substituierten Benzolen wie Toluol oder Xylol durchgeführt werden. Vorzugsweise kann THF verwendet werden. Die Reaktion kann ausgeführt werden, indem man die Reaktanden bei einer Temperatur von $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, in einem vorstehend angegebenen Lösungsmittel vermischt und die entstandene Reaktionsmischung kurze Zeit, zum Beispiel 2 bis 10 Minuten, bei der angegebenen Temperatur reagieren läßt und anschließend auf eine höhere Temperatur unterhalb der Raumtemperatur, beispielsweise auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, erwärmen läßt. Nötigenfalls kann zur Vervollständigung der Reaktion noch einige Zeit bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitergerührt werden. Vorteilhaft ist es, die Verbindung der Formel IV in überstöchiometrischen Mengen einzusetzen. Beispielsweise können 1,5-2,5 Mol einer Verbindung der Formel IV mit einem Mol einer Verbindung der Formel III umgesetzt werden.

In den cyclischen Sulfonimidaten der Formel III kann Ar vorzugsweise für p-Tolyl stehen. R¹⁰ kann insbesondere Methyl, Isopropyl, Isobutyl oder Phenyl bedeuten und steht vorzugsweise für Isopropyl. Um eine gewünschte stereochemisch kontrollierte Herstellung der Verbindungen der Formel I zu erzielen, sollten die Sulfonimidate der Formel III in isomerenreiner Form verwendet werden. Als isomerenrein soll im Rahmen der vorliegenden Erfindung grundsätzlich ein Isomerenüberschuß (= Enantiomerenüberschuß, ee oder Diastereoisomerenüberschuß, de) eines reinen Isomers von mindestens 95 % verstanden werden. In den im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen Formeln bezeichnet das "*"-(Sternchen) Zeichen jeweils ein Chiralitätszentrum, welches üblicherweise isomerenrein entsteht oder aus üblicherweise isomerenrein eingesetzten Edukten stammt. Sofern nicht-isomerenreine, beispielsweise racemische, Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendet werden, können nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren natürlich auch Isomeren Gemische von Verbindungen der Formel I erhalten werden. Sofern Sulfonimidate der Formel III eingesetzt werden, worin das chirale Schwefelatom und das den Substituenten R¹⁰ tragende chirale Kohlenstoffatom unterschiedliche Absolutkonfigurationen aufweisen (d.h. wenn z.B. das Schwefelatom R-Konfiguration besitzt und das den Substituenten R¹⁰ tragende Kohlenstoffatom S-Konfiguration aufweist), werden besonders gute Ergebnisse bezüglich der stereochemischen Reinheit der Produkte der Formel I erzielt. Besonders bevorzugt können als Verbindungen der Formel III das (R_S)-4(S)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ⁶, 3]oxathiazol-2-oxid und das (S_S)-(4R)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ⁶, 3]oxathiazol-2-oxid verwendet werden. Die Ausdrücke R_S und S_S bezeichnen jeweils die Absolutkonfiguration am chiralen Schwefelatom. Sulfonimidate der Formel III sind beispielsweise bekannt aus Reggelin et al., Tetrahedron Letters (= TL) 33 (1992) 6959-6962 oder aus Reggelin et al., TL 36 (1995) 5885-5886 und können nach den dort jeweils angegebenen oder dazu analogen Verfahren isomerenrein hergestellt werden.

In den metallierten Verbindungen der Formel IV kann die einwertige Gruppe M^1 ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium, oder eine ein Erdalkalimetall und zusätzlich ein Halogenatom enthaltende Gruppe bedeuten. Als Erdalkalimetall ist Magnesium bevorzugt. Als Halogen kann Chlor, Brom oder Iod eingesetzt werden. Insbesondere können als metallierte Verbindungen der Formel IV an sich bekannte lithiierte Alkenylverbindungen oder an sich bekannte magnesiumorganische Alkenylverbindungen wie Alkenyl-Grignard-Reagenzien verwendet werden.

Üblicherweise wird eine bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV zu Verbindungen der Formel IIa freiwerdende Hydroxylgruppe mit einer geeigneten Silyl-Schutzgruppe R^{1101} blockiert, um unerwünschte Folgereaktionen zu verhindern. Als Silyl-Schutzgruppe R^{1101} in Verbindungen der Formel IIa kann vorzugsweise Trimethylsilyl (= TMS) verwendet werden.

Die im Verfahrensschritt ab1) angegebene Reaktionsfolge zur Herstellung von Cycloalkenylmethyl-Sulfoximin-Verbindungen der Formel IIb kann zweckmäßig als Eintopf-Reaktionssequenz durchgeführt werden. Die Umsetzung eines Stereoisomers eines Methylsulfoximins der Formel V mit einer zu dessen Deprotonierung geeigneten Base sowie die nachfolgenden Reaktionsschritte: Umsetzung der deprotonierten Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI, Behandlung des erhaltenen Zwischenproduktes mit einem Reagenz, welches die Abspaltung des aus der Carbonylgruppe der Verbindung der Formel VI stammenden Sauerstoffatoms ermöglicht und Behandlung mit einer vorstehend angegebenen Base, sind an sich bekannt und können nach einem in Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777, angegebenen oder hierzu analogen Verfahren durchgeführt werden. Die Gruppe Ar sowie der Substituent R^{10} in Verbindungen der Formel V können die vorstehend für Verbindungen der Formel III angegebenen bevorzugten Bedeutungen

besitzen. Als Silyl-Schutzgruppe R^{1101} in Verbindungen der Formel V kann vorzugsweise tert.-Butylsilyl (= TBS) verwendet werden. Analog zu den vorstehend für Verbindungen der Formel III angegebenen bevorzugten stereochemischen Gegebenheiten können als Verbindungen der Formel V vorzugsweise das $[S_S, N(1S)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximin und das $[R_S, N(1R)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximin eingesetzt werden. Als Basen zur Deprotonierung von Verbindungen der Formel V eignen sich beispielsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Als Reagenzien, welche die Abspaltung von aus der Carbonylgruppe von Verbindungen der Formel VI stammenden Sauerstoffatomen ermöglichen, sind Verbindungen geeignet, welche gemeinsam mit Sauerstoffatomen gute Abgangsgruppen aus aliphatischen Resten bilden. Beispiele für derartige gute Abgangsgruppen bildende Verbindungen sind beispielsweise Ester oder Halogenide von Sulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäurechlorid, Methansulfonsäurechlorid, Trifluormethansulfonsäurechlorid, Trifluormethansulfonsäure-Methylester (= Methyl-Triflat) oder Trifluormethansulfonsäure-Trimethylsilylester (= TMS-Triflat). Bevorzugt kann TMS-Triflat eingesetzt werden. Die Verbindungen der Formel VI sind bekannt. Beispielsweise können Cyclopentanon, Cyclohexanon oder Nopinon als Verbindungen der Formel VI eingesetzt werden. Sofern überbrückte cyclische Ketone als Verbindungen der Formel VI eingesetzt werden, ist es vorteilhaft, wenn die überbrückende Alkylkette wenigstens an ein in α -Stellung zur Carbonylgruppe stehendes Kohlenstoffatom gebunden ist. Auf diese Weise werden die Reaktionsprodukte stets unter kontrollierter Regioselektivität gebildet.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel IIb durch Umsetzung von Verbindungen der Formel XII mit Verbindungen der Formel III in Verfahrensschritt ab2) kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden, beispielsweise nach der in der Veröf-

fentlichung von Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777 angegebenen Methode zur Herstellung von Cycloalkenylsulfoximin-Verbindungen, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Als Allylalkohol, welcher als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Selen-Verbindungen der Formel XII verwendet werden kann, eignet sich beispielsweise Myrtenol.

In einer Variante der Erfindung können Verbindungen der Formel II, worin R^{101} eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin R^{101} für Wasserstoff steht, mit einer hierfür geeigneten Base einfach deprotoniert und anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel XI alkyliert. Als Basen für eine vorstehend angegebene Deprotonierung eignen sich beispielsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Als abspaltbare Fluchtgruppe Z in Verbindungen der Formel XI kann beispielsweise Halogen, vorzugsweise Brom oder Chlor, eingesetzt werden. Die Reaktion kann unter für diesen Reaktionstyp üblichen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.

Die Deprotonierung von Verbindungen der Formel II mit geeigneten Basen und die Umsetzung der deprotonierten Verbindungen der Formel II mit metallorganischen Reagenzien der Formel VII und anschließend mit den Aminoaldehyden der Formel VIII zu den Verbindungen der Formel IX in Verfahrensschritt b) kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV angegebenen dipolar-aprotischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Vorzugsweise können schwach polare Lösungsmittel wie substituierte Benzole, insbesondere Toluol, verwendet werden. Vorteilhaft kann die Reaktion als Eintopf-Reaktion ausgeführt werden, indem man ein isomerenreines 2-Alkenylsulfoximid der Formel II in einem vorstehend genannten geeigneten Lösungsmittel bei tiefer Temperatur, beispielsweise zwischen $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, etwa 5 bis 30 Minuten lang mit einer geeigneten Base deprotoniert, die de-

protonierte Form der Verbindung der Formel II bei leicht erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, mit einem metallorganischen Reagenz der Formel VII transmetalliert und anschließend wieder bei tiefer Temperatur, beispielsweise zwischen $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, das erhaltene Zwischenprodukt mit einem N-geschützten Aminoaldehyd der Formel VIII umgesetzt. Als Basen zur Deprotonierung von Verbindungen der Formel II eignen sich vorzugsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Üblicherweise kann die Base in einem geringen Überschuß, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1:1,05 bis etwa 1:1,20, bezogen auf die Menge der eingesetzten Verbindung der Formel II, verwendet werden. In metallorganischen Reagenzien der Formel VII kann X für Halogen, vorzugsweise für Chlor stehen. Als vierwertiges Übergangsmetall M^2 kann vorzugsweise Titan verwendet werden. Als Substituenten R^{12} eignen sich beispielsweise verzweigte und unverzweigte Niederalkylgruppen, vorzugsweise Isopropyl. Besonders bevorzugt kann als Verbindung der Formel VII Chlortris-(isopropoxy)titan verwendet werden. Das metallorganische Reagenz wird vorteilhaft in einem geringen Überschuß, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1,1:1 bis 1,3:1, bezogen auf die eingesetzte Menge der Verbindung der Formel II, verwendet.

Die Verbindungen der Formel VIII stellen geschützte chirale α - oder β - Aminoaldehyde dar und können vorzugsweise isomerenrein eingesetzt werden. Als basenlabile Schutzgruppen R^{13} eignen sich solche Schutzgruppen, welche bei Ihrer Abspaltung ein nucleophiles Stickstoffatom in Verbindungen der Formel VIII erzeugen. Vorzugsweise kann die Fluoren-9-yl-methyloxycarbonyl-Schutzgruppe (= Fmoc) als Gruppe R^{13} verwendet werden. Auch andere Aminoschutzgruppen können eingesetzt werden, jedoch kann die Abspaltung der Schutzgruppe R^{13} und die Ringschlußreaktion vorzugsweise in einem einzigen Reaktionsschritt erfolgen, sofern Fmoc als eingesetzt wird. In den Ausgangsverbindungen der Formel VIII besitzt der Substituent R^{801} die für R^8 angegebene Bedeutung, wo-

bei jedoch allenfalls im Substituenten R^8 enthaltene reaktive Gruppen, beispielsweise Hydroxy, Amino, Mercapto oder Carboxy, jeweils durch an sich bekannte basenstabile Schutzgruppen, beispielsweise gegen nicht-nucleophile Basen wie Pyridin stabile Schutzgruppen, blockiert sind, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Die isomerenreinen Aminoaldehyde der Formel VIII sind bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden. So können beispielsweise die Aldehyde der Formel VIII durch an sich bekannte schonende Oxidationsverfahren aus den zu den Aldehyden korrespondierenden primären Alkoholen erhalten werden. Als schonende Oxidationsverfahren eignen sich solche Verfahren, welche keine Racemisierung der Chiralitätszentren in Verbindungen der Formel VIII verursachen, beispielsweise die Oxidation mit aktiviertem Oxalylchlorid (= Swern-Oxidation) oder auch die Oxidation mit Triacetoxy-Periodinan (= Dess-Martin-Oxidation, siehe z.B. Martin et al. JACS 113 (1991) 7277-7287). Sofern die Oxidation nach der vorstehend angegebenen Dess-Martin Methode erfolgt, kann ein Aminoaldehyd der Formel VIII nach einem in der vorstehenden Literatur angegebenen Verfahren oder einem hierzu analogen Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise kann ein als Vorläufer für einen Aldehyd der Formel VIII in Frage kommender primärer Alkohol in einem dipolar-aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem halogenierten niederen Alkan wie Dichlormethan, mit einem geringen Überschuß des Triacetoxy-Periodinans, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1,2:1 bis etwa 1,4:1, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel VIII, umgesetzt werden. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Raumtemperatur, vorzugsweise bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, durchgeführt werden.

Die zu den Aldehyden der Formel VIII korrespondierenden primären Alkohole sind bekannt oder können durch an sich bekannte Verfahren aus bekannten Vorläuferverbindungen hergestellt werden. Beispielsweise können die primären Alkohole durch an sich bekannte Reduktionsverfahren, beispielsweise durch Redukti-

on mit komplexen Alkalimetallhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid, aus den entsprechenden freien Aminocarbonsäure-Vorläuferverbindungen hergestellt werden. Vorzugsweise sind Aminocarbonsäuren geeignet, welche bereits in isomerenreiner, beispielsweise enantiomerenreiner, Form vorliegen, wie die an sich bekannten natürlich vorkommenden 20 proteinogenen α -Aminosäuren. Ebenso können kommerziell erhältliche, beispielsweise von der Firma ChiroTech, Cambridge, (Katalog "The ChiroChem™ Collection, Series 1, Fmoc unnatural amino acids for medicinal and combinatorial chemists", SCRIP Nr. 2311/20.02.1998, Seite 15) erhältliche nicht-natürliche isomerenreine α -Aminosäuren verwendet werden. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin $n = 1$ ist, kann zweckmäßigerweise von an sich, beispielsweise aus Nohira et al., Bulletin of the Chemical Society of Japan 43 (1970) 2230 ff., bekannten isomerenreinen β -Aminosäuren ausgegangen werden. Weiterhin können für die Erfindung geeignete isomerenreine β -Aminosäuren auch aus isomerenreinen α -Aminosäuren durch Homologisierung, beispielsweise durch Homologisierung nach Arndt-Eistert gemäß den Methoden von D. Seebach et al., Helvetica Chimica Acta (= HCA) 79 (1996) 913-941; 2043 ff. und Synlett (1997) 437 ff., hergestellt werden. α -chirale β -Aminosäuren, worin R^5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, können auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch asymmetrische Alkylierung von chiralen Oxazolidinonen mit Chlormethylamiden nach der Methode von D. Seebach et al., Synlett (1997) 437 ff., oder auch nach anderen, an sich bekannten Methoden erhalten werden.

Im Verfahrensschritt b) entstehen durch die Reaktion zwischen dem chiralen Aminoaldehyd der Formel VIII und dem aus einem 2-Alkenylsulfoximid der Formel II durch Deprotonierung und Transmetallierung entstandenen chiralen Zwischenprodukt in den Vinylsulfoximin der Formel IX zwei neue stereogene Kohlenstoffatome. Diese neuen stereogenen Kohlenstoffatome sind die Atome C-3 und C-4 in Verbindungen der Formel IX. Die Substituenten R^4 an C-4 und $OM^2(OR^{12})_3$ an C-3 nehmen bei der Bildung der

Vinylsulfoximine der Formel IX nach dem erfindungsgemäßen Verfahren immer mit hoher Selektivität von mindestens 95 % eine "anti"-Orientierung zueinander ein. Die Absolutkonfigurationen an den neu entstehenden Chiralitätszentren C-3 und C-4 werden hierbei während der Reaktion jeweils durch die Absolutkonfiguration am Schwefelatom in Verbindungen der Formel II im Sinne einer regio- und diastereokontrollierten Reaktion gesteuert. Sofern das Schwefelatom in Verbindungen der Formel II R-Konfiguration besitzt, wird die prochirale Carbonylgruppe in den Aldehyden der Formel VIII von der *Si*-Seite angegriffen. Sofern dagegen das Schwefelatom in Verbindungen der Formel II S-Konfiguration besitzt, wird die prochirale Carbonylgruppe in den Aldehyden der Formel VIII von der *Re*-Seite angegriffen. Durch die auf dieser Weise festgelegte absolute Konfiguration der Verbindungen der Formel IX ist auch die Stereochemie der Verbindungen der Formel I an den entsprechenden Chiralitätszentren als eine "cis"-Orientierung festgelegt. Die Absolutkonfiguration am chiralen Kohlenstoffatom eines Aminoaldehyds der Formel VIII hat kaum Einfluß auf die Stereochemie an den Kohlenstoffatomen C-3 und C-4 der Verbindungen der Formel IX.

Die Behandlung von Verbindungen der Formel IX mit einer Base im Verfahrensschritt c) um Verbindungen der Formel Xa zu erhalten, kann direkt im Anschluß an Verfahrensschritt b) in situ erfolgen, ohne daß eine Isolierung der Verbindungen der Formel IX notwendig ist. Die Durchführung der Reaktion kann demgemäß in vorstehend angegebenen Lösungsmitteln und bei vorstehend angegebenen Temperaturen zwischen -100 °C und -50 °C, vorzugsweise bei -78 °C, durchgeführt werden. Als Basen eignen sich in dem Reaktionsgemisch lösliche nicht-nucleophile organische Basen wie Piperidin. Üblicherweise wird die Base in einer überstöchiometrischen Menge eingesetzt, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 5:1 bis etwa 15:1, vorzugsweise von etwa 10:1, bezogen auf die eingesetzte Menge an aus Verbindungen der Formel II entstandenen Verbindungen der Formel IX. Nach erfolgter Zugabe der Base

kann zuerst auf 0 °C, später auf Raumtemperatur, aufgetaut werden und das Reaktionsgemisch kann in üblicher Weise aufgearbeitet werden. Durch die baseninduzierte Abspaltung der Aminoschutzgruppe R⁹⁰¹ aus Verbindungen der Formel IX wird eine Ringschlußreaktion zu Verbindungen der Formel Xa eingeleitet. Insbesondere für Verbindungen der Formel IX, worin R⁴ nicht für Wasserstoff steht, verläuft die Cyclisierungsreaktion in der Weise, daß der Sulfonylimidoylrest in 5-Position der entstehenden Verbindung der Formel Xa immer die "trans"-Stellung zur Hydroxylgruppe in 3-Position des entstehenden Ringgerüsts einnimmt. Gewünschtenfalls kann anschließend das Ring-Stickstoffatom des entstandenen Azacyclus auf an sich bekannte Weise mit einer Verbindung, welche eine zur Reaktion mit einem sekundären Amin geeignete Gruppe enthält, weiter umgesetzt werden. Beispielsweise kann eine Umsetzung des Stickstoffatoms mit an sich bekannten Carbonsäuren zur Ausbildung von Peptidbindungen erfolgen. Ebenso kann das vorgenannte Stickstoffatom auch auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid wie einem Phenylniederalkylhalogenid, beispielsweise Benzylchlorid, alkyliert werden. Nach diesen vorstehend beschriebenen Methoden oder auf andere an sich bekannte Weise, kann das Stickstoffatom auch mit einer üblichen Aminoschutzgruppe, vorzugsweise einer basenstabilen Schutzgruppe, blockiert werden. Als basenstabile Schutzgruppe eignet sich insbesondere die tert-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (= BOC). Aus Verbindungen der Formel Xa können allfällige Schutzgruppen gewünschtenfalls auch auf an sich bekannte Weise, gegebenenfalls selektiv, wieder abgespalten werden. Verbindungen der Formel Xa oder aus Verbindungen der Formel Xa durch Abspaltung von Schutzgruppen erhältliche Verbindungen sind neue Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften, beispielsweise als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I. Das (2S,3R,4R,5R,S₅)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-{N-[(S)-1-hydroxy-3-methylbut-2-yl]-4-methylphenylsulfonylmethyl}-4-methyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)pyrrolidin ist bereits bekannt aus der Veröffentlichung im Internet unter der Adresse "www.iucr.ac.uk"

von M. Bolte, Acta Crystallographica Section C, electronically published paper QA0019 [(IUCr) Acta C Paper QA0019]. In der angegebenen Veröffentlichung ist jedoch kein Hinweis auf die Herstellung dieser Verbindung enthalten

Die reduktive Spaltung der Schwefel-Alkyl-Bindung in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa oder in einer aus einer Verbindung der Formel Xa durch die vorstehend beschriebenen Umsetzungen am Ring-Stickstoffatom erhaltenen Verbindung im Verfahrensschritt da) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV angegebenen polaren oder schwach polaren Lösungsmittel durchgeführt werden. Vorzugsweise kann THF verwendet werden. Als Reagenzien zur Spaltung der Schwefel-Alkyl-Bindung eignen sich beispielsweise Reduktionsmittel wie Raney-Nickel, Lithiumnaphthalenid oder Samarium-(II)-iodid. Vorzugsweise kann Samarium-(II)-iodid eingesetzt werden. Sofern Samarium-(II)-iodid verwendet wird, kann dieses auf an sich bekannte Weise in situ aus Samarium und Diiodmethan erzeugt werden. Üblicherweise wird hierbei das Samarium-(II)-iodid in einer überstöchiometrischen Menge, beispielsweise in einem Molverhältnis von etwa 3:1 bis etwa 7:1, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel Xa, verwendet.

Die Spaltung der Schwefel-Alkyl-Bindung unter den Bedingungen einer baseninduzierten Eliminierung in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin R¹⁰¹ nicht Wasserstoff bedeutet, oder in einer aus einer Verbindung der Formel Xa durch die vorstehend beschriebenen Umsetzungen am Ring-Stickstoffatom erhaltenen Verbindung im Verfahrensschritt da) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic, kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV angegebenen polaren oder schwach polaren Lösungsmittel oder auch in einer teilhalogenierten niederen Alkylverbindung wie Dichlormethan durchgeführt werden. Vorzugsweise kann Di-

chlormethan verwendet werden. Als Basen zur Spaltung der Schwefel-Alkyl-Bindung durch β -Eliminierung eignen sich nicht-nucleophile organische Basen wie bicyclische Amidine, beispielsweise 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-5-nonen (= DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (= DBU). Vorzugsweise kann DBU verwendet werden. Zweckmäßigerweise wird die Reaktion so ausgeführt, daß die oben angegebene Verbindung der Formel Xa auf an sich bekannte Weise bei Temperaturen zwischen $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer vorstehend genannten, zur Bildung einer guten Abgangsgruppe gemeinsam mit einem Sauerstoffatom aus einem aliphatischen Rest geeigneten Verbindung, oder mit einem Niederalkyloxonium-Tetrafluoroborat wie dem als "Meerwein-Salz" bekannten Triethyloxonium-tetrafluoroborat, umgesetzt wird. Vorzugsweise kann Methyl-Triplat eingesetzt werden. Üblicherweise läßt man das entstandene Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung auf Raumtemperatur auftauen und gibt anschließend die vorgenannte Base zu.

In den erhaltenen Verbindungen der Formel Ia ist die im Verfahrensschritt c) durch Ringschluß zu Verbindungen der Formel Xa entstandene relative Orientierung des Sulfonimidoyl-Substituenten in 5-Position und der Hydroxylgruppe in 3-Position als eine "trans"-Orientierung relativ zueinander festgelegt. Verbindungen der Formel I, worin der Substituent YH in 3-Position Hydroxy oder Amino bedeuten kann und/oder worin die Substituenten YH in 3-Position und $\text{R}^1\text{-CHR}^2\text{-}$ in 5-Position auch in "cis"-Orientierung zueinander stehen können, können gewünschtenfalls aus Verbindungen der Formel Ia durch eine ein- oder mehrmals durchgeführte, unter Inversion verlaufende, nucleophile Substitutionsreaktion am Ringkohlenstoffatom in 3-Position erhalten werden. Derartige nucleophile Substitutionsreaktionen sind an sich bekannt und können beispielsweise unter den Bedingungen einer Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden (siehe z.B. Mitsunobu, *Synthesis* 1 (1981) 1-28).

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin YH für Hydroxy steht und worin die Substituenten OH in 3-Position und $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$ in 5-Position in "cis"-Orientierung zueinander stehen, kann zweckmäßig eine Mitsunobu-Reaktion in der Weise ausgeführt werden, daß man eine Lösung von einer Verbindung der Formel Ia, worin allenfalls weitere vorhandene Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen blockiert sind, und von Triphenylphosphin, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel wie einem cyclischen oder offenkettigen Niederalkylether, beispielsweise Diethylether oder THF, zu einer Vorlage einer Lösung von Diethylazodicarboxylat (= DEAD) und einer Säure, beispielsweise Phosphorsäure oder eine Carbon-säure wie Benzoessäure, hinzugegeben werden. Die Reaktion kann vorzugsweise bei Raumtemperatur ausgeführt werden. Der auf diese Weise erhaltene Ester einer gewünschten Verbindung der Formel I kann gewünschtenfalls anschließend noch auf an sich bekannte Weise gespalten werden, um die freie Hydroxylgruppe in der 3-Position zu erhalten.

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin Y für NH steht und worin die Substituenten Amino in 3-Position und $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$ in 5-Position in "cis"-Orientierung zueinander stehen, kann zweckmäßig eine Mitsunobu-Reaktion in der Weise ausgeführt werden, daß man eine Lösung von DEAD in einem vorstehend genannten inerten Lösungsmittel zu einer Vorlage einer Lösung von Triphenylphosphin, einer Verbindung der Formel Ia, worin allenfalls weitere vorhandene Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen blockiert sind, und einem zur nucleophilen Substitution einer Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe in aliphatischen Resten geeigneten Reagenz wie Phthalimid, zugibt. Das entstandene Zwischenprodukt, beispielsweise ein N-substituiertes Phthalimid, kann dann in einem protischen Lösungsmittel wie einem niederen Alkanol, beispielsweise Ethanol, mit einem zur Freisetzung des entstandenen Amins der Formel I geeigneten Reagenz wie Hydrazin behandelt werden.

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin Y für NH steht und worin die Substituenten YH in 3-Position und R^1 -CHR²- in 5-Position in "trans"-Orientierung zueinander stehen, kann in einer vorstehend angegebenen Verbindung der Formel Ia zuerst eine oben beschriebene Inversion des Ringkohlenstoffatoms in 3-Position unter Erhalt des Hydroxy-Substituenten durchgeführt werden und an diesem Zwischenprodukt der Formel I kann dann noch eine oben beschriebene Substitution der Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe unter erneuter Inversion des Ringkohlenstoffatoms in 3-Position durchgeführt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Allfällige Schutzgruppen können gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise, gegebenenfalls selektiv, wieder abgespalten werden und die Gruppe YH kann gewünschtenfalls mit an sich bekannten Schutzgruppen blockiert werden. Die gegebenenfalls freigesetzte NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts kann gewünschtenfalls mit vorstehend genannten, zur N-Alkylierung oder zur Amidbildung befähigten, Reagenzien umgesetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert werden. Gewünschtenfalls können Verbindungen der Formel I, welche reaktive Aminogruppen enthalten, auf an sich bekannte Weise in Säureadditionssalze überführt werden. Als Säuren eignen sich hierfür beispielsweise Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Säuren wie Sulfonsäuren, beispielsweise Methylsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder Carboxylsäuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure oder Citronensäure.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R⁸ die vorstehend angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Methyl, Benzyl und verestertem Carboxy besitzt, sind neue Verbindungen und stellen wertvolle Ausgangsstoffe, beispielsweise zur Herstellung chiraler Katalysatoren für die asymmetrische Synthese, für die Her-

stellung biologisch aktiver Alkaloide oder Porphyrine sowie für die Herstellung pharmakologisch interessanter Verbindungen dar.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne ihren Umfang zu beschränken.

Die Numerierung der Ringatome in den Beispielsverbindungen, insbesondere der chiralen Kohlenstoffatome, bezieht sich auf die in der allgemeinen Formel I angegebene Numerierung der Ringatome.

Beispiel 1

(+)-(2S,3S,4S,5S)-2-Isobutyl-3-hydroxy-4,5-dimethyl-N-tert.-butoxycarbonyl-pyrrolidin

- A) 6,0 g Fmoc-Amino-geschütztes S-2-Amino-4-methylpentanol (erhalten durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von Leucin) wurden unter Stickstoffatmosphäre und Wasserausschluß in 100 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Vorlage gab man in einer Portion 10,0 g 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (= Periodinan) als Feststoff hinzu und rührte die entstandene Reaktionsmischung zwei Stunden lang bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf eine mit 100 ml Ether überschichtete Lösung aus 130 ml einer 10%-igen wäßrigen Natriumthiosulfatlösung und 360 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahierte die wäßrige Phase einmal mit 100 ml Ether, wusch die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten wäßrigen Kochsalzlösung und trocknete über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der auf diese Weise erhaltene rohe Fmoc-geschützter S-2-Amino-4-methylvaleraldehyd wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zur Bestimmung der optischen Reinheit wurde ein Teil des erhaltenen Aldehyds durch Kristallisation aus Ether/Hexan isoliert. Der Enantiomerenüberschuß wurde durch NMR-Spektroskopie unter Zugabe des chiralen Shift-Reagenzes Tris-[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-d-camphorato]-praseodym (III) [= Pr(hfc)₃] bestimmt. Durch Integration der basisliniengetrennten Signale der Aldehydprotonen konnte der Enantiomerenüberschuß (ee) zu 95 % ermittelt werden.

- B) 1,82 g Magnesiumspäne wurden mit etwa 10 ml Diethylether überschichtet und durch Zugabe von 500 mg frisch destillierten Crotylbromids aktiviert. Zu dieser Vorlage tropfte man eine Lösung von 10,0 g Crotylbromid (= cis/trans-1-Brom-2-Buten) in 100 ml Diethylether bei 0 °C unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß langsam zu. Das entstandene Gemisch wurde nach erfolgter Zugabe noch 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die entstandene etherische Lösung von Crotylmagnesiumbromid wurde von nicht umgesetztem Magnesium abgetrennt und ohne weitere Aufarbeitung in Lösung direkt weiter umgesetzt.

Zur Gehaltsbestimmung der vorstehend hergestellten Grignard-Lösung wurde eine Lösung von 180 mg (-)-Menthol und einer Spatelspitze Phenanthrolin in 3,0 ml THF auf 0 °C abgekühlt. Durch Zugabe der Grignard-Lösung zu dieser Vorlage titrierte man bis zum Farbumschlag nach Rot und ermittelte durch Differenzwägung die benötigte Menge an Grignard-Lösung für die folgende Umsetzung. Aus dem Quotienten der eingewogenen Menthol-Menge in mmol und der Masse der zur Titration bis zum Farbumschlag benötigten Grignard-Lösung in g ergibt sich der Gehalt der Grignard-Lösung in mmol/g.

- C) Zu einer auf -40 °C gekühlten Lösung von 2,3g (+)-(S₅)-4(R)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-oxid in 40 ml THF wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsaus-

schluß 46 g der vorstehend erhaltenen Lösung von Crotylmagnesiumbromid, gelöst in 100 ml Diethylether, zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch fünf Minuten lang bei der angegebenen Temperatur gerührt, bevor man die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmen ließ. Man rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur und gab dann 50 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung hinzu. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: anfangs Essigsäureethylester/ n-Hexan 1:3 v/v, dessen Zusammensetzung kontinuierlich bis auf 3:1 verändert wurde). Man erhielt 1,4 g ($R_S, 1R$)-N-[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-S-(2-butenyl)-p-toluolsulfoximid als farbloses Öl, IR (Film) = 3440, 1220, 1115 cm^{-1} , optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = + 3,3^\circ$ (c = 0,5 in Dichlormethan).

- D) Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1,4 g des vorstehend erhaltenen Sulfoximids und 0,7 ml Ethyldimethylamin in 13 ml Dichlormethan wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 0,6 ml Chlortrimethylsilan zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch 15 Minuten lang bei 0 °C weitergerührt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur auftauen und goß das Reaktionsgemisch nach vollständiger Umsetzung auf eine Mischung aus 25 ml Ether und 25 g Eis. Man extrahierte die wäßrige Phase 3 mal mit je 10 ml Ether, vereinigte die organischen Phasen und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbleibende Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:1 v/v) gereinigt. Man erhielt 1,75 g (+)-($R_S, 1R$)-N-[1-(Trimethylsilyloxymethyl)propyl]-2-methyl]-S-(2-butenyl)-p-toluolsulfoximid als

farbloses Öl, IR (Film) = 1240, 1080, 840 cm^{-1} , optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = + 15,5^\circ$ ($c = 1,0$ in Dichlormethan).

- E) Eine Lösung von 1,47 g des vorstehend erhaltenen TMS-geschützten 2-Alkenylsulfoximids in 8 ml Toluol wurde auf -78°C gekühlt und unter Argonschutz und Wasserausschluß mit 2,75 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung 15 Minuten lang bei der angegebenen Temperatur rühren und gab anschließend 4,8 ml einer 1-molaren Lösung von Chlortris(isopropoxy)titan in n-Hexan hinzu. Es wurde weitere 5 Minuten lang bei -78°C gerührt, auf 0°C aufgetaut und noch 30 Minuten lang bei 0°C gerührt. Anschließend kühlte man das Reaktionsgemisch wieder auf -78°C . Zu dieser Vorlage gab man eine Lösung von 2,8 g des vorstehend unter A) erhaltenen Aminoaldehyds in 8 ml THF zu. Man ließ 60 Minuten lang bei -78°C iterrühren, gab 4 ml Piperidin hinzu und ließ auf 0°C erwärmen. Nach 10 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 120 ml einer mit 12 ml Essigsäureethylester (= EE) überschichteten, intensiv gerührten gesättigten Ammoniumchloridlösung gegossen. Man ließ dieses Gemisch 30 Minuten lang rühren und trennte anschließend die Phasen. Die organische Phase wurde mit 40 ml einer gesättigten Ammoniumcarbonatlösung gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen wurden dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Den verbleibenden Rückstand nahm man mit einer Suspension von 0,6 g Kaliumcarbonat in 10 ml Methanol auf und ließ 60 Minuten lang rühren. Dann wurde von nicht gelöstem Kaliumcarbonat abfiltriert und das Filtrat wurde auf 4°C abgekühlt. Man filtrierte von ausgefallenem Feststoff ab, wusch mit wenig 4°C kaltem Toluol nach und dampfte das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Der erhaltene Rückstand wurde in 5 ml Toluol aufgenommen und über Kieselgel filtriert (Laufmittel: anfangs Ether/Hexan 1:3 v/v

dann EE). Die polare, pyrrolidinhaltige Fraktion wurde eingeeengt und in 4 ml THF aufgenommen. Zu dieser Vorlage gab man 1,0 g Di-tert.-butyl-dicarbonat [= (BOC)₂O] und eine Lösung von 0,7 g Natriumhydrogencarbonat in 8 ml Wasser zu. Man ließ 10 Stunden lang rühren, dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein und verteilte den verbleibenden Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 10 ml Ether. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach erneutem eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/Hexan 3:1 v/v) gereinigt. Man erhielt 1,0 g (R_S,1'R,2S,3S,4S,5R)-N'-[(1-Hydroxymethyl)-2-(methylpropyl)]-S-4-hydroxy-3-methyl-2-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl)-5-isobutyl-N-tert.-butoxycarbonyl-pyrrolidin als farblosen Schaum, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ (c = 0,1 in Dichlormethan), IR (Film) = 3419, 1674, 1256, 1097 cm⁻¹.

- F) Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 1,67 g Samarium in 40 ml THF wurden tropfenweise insgesamt 2,4 g Diiodmethan zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde 15 Minuten lang bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Man ließ weitere 60 Minuten lang bei Raumtemperatur rühren und gab dann eine Lösung von 1,0 g der vorstehend erhaltenen 2-Sulfonimidoylmethyl-Verbindung in einer Mischung aus 1,2 ml Methanol und 2,5 ml THF zu. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang gerührt und anschließend mit 110 ml gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach der ersten Phasentrennung versetzte man die wäßrige Phase tropfenweise solange mit 0,5 N wäßriger Salzsäurelösung, bis die Phase aufklarte. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Chromato-

graphie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 3:1 v/v) lieferte 0,5 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff, Fp. = 97 °C, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = + 66^\circ$ (c = 1,0 in Dichlormethan).

Beispiel 2

(+)-(2S,3S,4S,5R)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-(1-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

- A) Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 3.98 g (+)-S₅-4R-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-oxid in 40 ml THF wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 16,6 ml einer 1,6 molaren Lösung von Methyllithium in Hexan zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch fünf Minuten lang bei der angegebenen Temperatur gerührt, bevor man die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmen ließ. Man rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur und gab dann 160 ml Ammoniumchlorid hinzu. Nach dem Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wässrige Phase noch zweimal mit 20 ml Ether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde bei Raumtemperatur in 80 ml Dichlormethan gelöst und hierzu wurden 3,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid, 0,6 g N,N-Dimethylaminopyridin und 2,4 g Ethyldimethylamin zugegeben und es wurde 18 Stunden lang gerührt. Dann goß man die Mischung auf 40 ml Eiswasser, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Reinigung des Rückstandes über Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 6,0 g (-)-R_S-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als

farbloses Öl, optischer Drehwert $[\alpha]_{D_{20}}^D = -43,2^\circ$ ($c = 0,8$ in Dichlormethan); IR (Film) = 1230, 1130 cm^{-1} .

- B) Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 6,5 g des vorstehend erhaltenen Methylsulfoximids in 45 ml Toluol wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 12,45 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan zugetropft. Man rührte 15 Minuten bei der angegebenen Temperatur und tropfte anschließend unverdünnt 2,2 g Cyclopentanon hinzu. Nach 10 Minuten ließ man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Es wurden weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor man den Ansatz auf -78°C kühlte und 9,2 g Trimethylsilyltrifluormethylsulfonat hinzutropfte. Nach fünf Minuten wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere drei Stunden gerührt. Nachdem erneut auf -78°C gekühlt worden war, wurden 24,9 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan zugetropft. Nach drei Minuten Rühren bei der angegebenen Temperatur ließ man auf Raumtemperatur auftauen und rührte noch 18 Stunden lang. Man goß die Reaktionsmischung auf 160 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung, extrahierte zweimal mit Essigester und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:6 v/v) gereinigt. Man erhielt 5,5 g (-)- R_S -N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)-oxy)methyl-2-methylpropyl]-S-cyclopent-1-en-1-ylmethyl)-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als farbloses Öl, optischer Drehwert $[\alpha]_{D_{20}}^D = -2,5$ ($c = 1,6$ in Dichlormethan), IR (Film) = 1240, 1120 cm^{-1} .
- C) Auf die in vorstehend unter 1E) beschriebene Weise wurde eine Lösung von 2,95 g des vorstehend erhaltenen Cyclopentanylsulfoximids in 21 ml Toluol mit 4,8 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, 8,3 ml einer 1-mola-

ren Lösung von Chlortris(isopropoxy)titan in n-Hexan, einer Lösung von 5,0 g Fmoc-geschütztem S- α -Aminophenylethanal in 40 ml THF und 7 ml Piperidin umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:3 v/v) lieferte 3,9 g (2S,3S,4S, 5R)-R_S-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)-oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(p-tolylsulfonimidoylmethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan. Optischer Drehwert $[\alpha]_{D_{20}}^{20} = +2,8^\circ$, (c = 0,6 in Dichlormethan); IR (Film) = 3443, 1251, 1103, 835 cm⁻¹.

Zu einer Lösung von 3,9 g des vorstehend erhaltenen Bicyclus in 20 ml Dichlormethan und 40 ml Wasser wurden 0,45 g Natriumhydrogencarbonat und 3,0 g Di-tert.-butyl-dicarbonat zugegeben und 12 Stunden gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 10 ml Ether verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:1 v/v). Man erhielt 4,39 g (-)-(2S,3S,4S,5S)-(-R_S-N(1R)-N-[1-((tert.butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(p-tolylsulfonimidoylmethyl-(2-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan, optischer Drehwert $[\alpha]_{D_{20}}^{20} = -6,2^\circ$ (c = 0,9 in Dichlormethan); IR (Film) = 3473, 1682, 1253, 837 cm⁻¹.

- E) Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 0,42 g des vorstehend erhaltenen, am Stickstoff geschützten Bicyclus in 6 ml THF wurde mit 0,25 g Tetrabutylammoniumfluorid versetzt, nach 15 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und dann für weitere 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 10 ml Wasser, welches mit 5 ml Ether überschichtet war, gegossen. Nach dem Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die

wäßrige Phase dreimal mit Ether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/n-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 0,35 g (-)-(2S,3S,4S,5S)- R_S -N(1R)-N-[1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(p-tolylsulfonimidoyl-methyl-2-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan. $[\alpha]_{D_{20}} = -14,1^\circ$ (c = 2,7 in Dichlormethan); IR (Film) = 3473, 1681, 1252 cm^{-1} .

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 0,56 g Samarium in 13 ml THF wurden tropfenweise insgesamt 0,84 g Diiodmethan zugegeben. Nach erfolgter Zugabe rührte man 15 Minuten lang bei der angegebenen Temperatur, bevor die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Man ließ weitere 60 Minuten lang rühren und gab dann eine Lösung von 0,28 g der vorstehend erhaltenen 5-Sulfonimidoyl-Verbindung in einer Mischung aus 1 ml Methanol und 2 ml THF zu. Die Reaktionsmischung wurde vier Stunden lang gerührt und anschließend auf 110 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gegeben. Nach dem Abtrennen der organischen Phase gab man zu der wäßrigen Phase so lange 0.5 N Salzsäurelösung hinzu, bis die Suspension aufgeklart war. Die klare wäßrige Phase wurde zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des verbliebenen Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:4 v/v) lieferte 0,11 g der Titelverbindung als farblosen Festkörper, Fp. = 176,8°C, $[\alpha]_{D_{20}} = + 50,7^\circ$ (c = 0,56 in Dichlormethan); IR (Film) = 3439, 1661 cm^{-1} .

Beispiel 3

(+)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-(1-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

Analog zu der Herstellungsvorschrift des Beispieles 2 wurde die Titelverbindung als Öl aus den entsprechenden Edukten erhalten.
 $[\alpha]_{20}^D = + 34,5^\circ$.

Beispiel 4

(-)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-azabicyclo[3.3.0]octan

205 mg (+)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-(1-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan wurden unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluß in einem Gemisch, bestehend aus 1,61 ml einer 4.0 M Chlortrimethylsilan-Lösung in Dichlormethan und 4.84 ml einer 4.0 M Phenol-Lösung in Dichlormethan, gelöst und 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 10 ml einer 10%igen wäßrigen Natronlauge gegossen, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase noch 2 mal mit jeweils 5 ml Dichlormethan und einmal mit 5 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Essigester/n-Hexan 10:1 v/v). Man erhielt 113 mg kristalline Titelverbindung, Fp. = 84.5°C , optischer Drehwert $[\alpha]_{20}^D = -46.4^\circ$ (c = 1.04 in Dichlormethan).

Beispiel 5

(+)-(2S,3S,4R,5S)-3-Amino-5-methyl-2-phenyl-(1-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

- A) Zu einer Lösung von 200 mg (-)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-azabicyclo[3.3.0]octan in 1.5 ml THF wurden bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluß 241 mg Triphenylphosphin und 135 mg Phthalimid gegeben. Anschließend gab man innerhalb von 2 min. 0,14 ml DEAD zu. Nach 10 Stunden Reaktionszeit dampfte man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein und nahm den Rückstand in 5 ml Ether auf. Nach Abfiltrieren von ungelöstem Rückstand und eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man das (2S,3S,4R,5S)-5-Methyl-2-phenyl-3-phthalimido-1-azabicyclo[3.3.0]octan als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet wurde.
- B) 174 mg des vorstehend erhaltenen Rohproduktes wurden in 3 ml Dioxan gelöst. Zu dieser Vorlage gab man 220 mg Di-tert.-butyldicarbonat und 63 mg Natriumhydrogencarbonat sowie 0.5 ml Wasser zu und rührte das entstandene Gemisch 16 Stunden lang bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde in Wasser und Ether aufgenommen. Man trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase 2 mal mit jeweils 5 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Chromatographie des verbliebenen Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:3 v/v) lieferte 115 mg öliges (2S,3S,4R,5S)-5-Methyl-2-phenyl-3-phthalimido-1-(aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan.

- C) Eine Lösung von 115 mg des vorstehend erhaltenen Phthalimido-bicyclo[3.3.0]octans in 2 ml Ethanol wurde mit 400 mg Hydrazinhydrat (24%ig) versetzt und das entstandene Gemisch wurde 8 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Man dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein, nahm den verbliebenen Rückstand in 10 ml Ether auf und extrahierte die organische Phase mit 10 ml einer 10%igen wäßrigen Natronlauge. Die wäßrige Phase wurde 2 mal mit jeweils 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und erhielt 74 mg kristalline Titelverbindung, Fp. = 92.1°C, $[\alpha]_{20}^D = + 24.1^\circ$ (c = 1.0 in Dichlormethan).

Nach den vorstehend angegebenen Methoden können auch die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

In der Tabelle werden folgende Abkürzungen verwendet:

i-Bu = Isobutyl
 Bn = Benzyl
 BOC = tert.-Butyloxycarbonyl
 TBOM = tert.-Butyloxymethyl
 Ph = Phenyl
 Z. = Zersetzung beim Erhitzen
 N.N. = Eintrag nicht besetzt

Bsp.- -Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Absolutkonfig. an C-Atom Nr.					Y	n	Fp. [°C]	[α] _D ²⁰
										2	2a	3	4	5				
6	N.N.																	
7	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	-	R	O	0	108,5	-31,7
8	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	-	R	O	0	Öl	+28,2
9	H	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	-	R	O	0		
10	H	H	H	CH ₃	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	R	O	0	127,8	-37,3
11	H	H	H	CH ₃	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	R	R	O	0		
12	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	-	S	O	0	107,7	+6,5
13	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	S	-	S	O	0		
14	H	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	-	S	O	0		
15	H	H	H	CH ₃	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	O	0	91,0	+26,7
16	H	H	H	CH ₃	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	S	R	O	0	97,0	-20,0
17	H	H	H	CH ₃	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	R	S	O	0		
18	H	H	-(CH ₂) ₃ -		-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	S	O	0	136,7	+8,2
19	H	H	-(CH ₂) ₃ -		-	-	H	Bn	H	S	-	R	R	S	O	0	117,2	-60,7
20	H	H	-(CH ₂) ₃ -		H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
21	H	H	-(CH ₂) ₄ -		H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
22	H	H	-(CH ₂) ₃ -		=CH-CH=CH-				H	-	-	R	R	S	O	1		
23	H	H	-(CH ₂) ₃ -		-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	NH	0	94,6	+48,9
24	H	H	-(CH ₂) ₃ -		-	-	H	Bn	H	S	-	S	S	S	NH	0	HCl-Salz (Z.)	

THIS PAGE BLANK (USPTO)